

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP00/09175

REC'D 19 OCT 2000

WIPO PCT

EJU

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 46 059.0

Anmeldetag: 25. September 1999

Anmelder/Inhaber: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim/DE

Bezeichnung: System zur transdermalen Gewinnung von
Körperflüssigkeit

IPC: A 61 M 1/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 29. Juni 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
im Auftrag

Nietied:

System zur transdermalen Gewinnung von Körperflüssigkeit

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Gewinnung von Körperflüssigkeit durch die Hautoberfläche, um in der so gewonnenen Körperflüssigkeit einen oder mehrere Analyten zu bestimmen. Zur Gewinnung der Körperflüssigkeit wird ein Hautareal so mit Partikeln beschossen, daß diese bis in die Epidermis oder die Dermis eindringen. Die in dem erfindungsgemäßen System verwendeten Partikel enthalten vorzugsweise keinen Anteil von den zu bestimmenden Analyten, um eine Verfälschung der Analyse zu vermeiden. Weiterhin sind die Partikel vorzugsweise so beschaffen, daß sie von der Epidermis bzw. der Dermis resorbiert werden können.

10 15 Die vorliegende Erfindung fällt in das Gebiet der Systeme und Vorrichtungen zur Entnahme von Körperflüssigkeiten aus Lebewesen. Eine solche Entnahme wird heutzutage weltweit millionenfach durchgeführt, um medizinische Diagnosen zu ermöglichen. Dieses Technikgebiet ist im wesentlichen zweigeteilt. In dem ersten Bereich werden Flüssigkeitsmengen im Bereich von einigen Millilitern mit Hilfe von Spritzen oder sogenannten Vakutainern entnommen, um mit der Körperflüssigkeitsprobe eine Vielzahl von Untersuchungen durchführen zu können. In einem zweiten Bereich werden hingegen Flüssigkeiten im Bereich von etwa 2 bis 20 µl entnommen, um damit sogenannte Schnelltests durchführen zu können. Diese Art der Schnelltestung hat sich insbesondere im Bereich der Blutzuckermessung durchgesetzt. Daneben werden mit den Schnelltests auch Cholesterin, Blutfette, Drogen und andere analytische Parameter bestimmt. Zahlenmäßig überwiegt jedoch die Blutzuckerbestimmung, die übrigen Nachweise um ein Vielfaches. Der Grund hierfür liegt in dem relativ hohen Anteil von Diabetikern in der Bevölkerung, der Notwendigkeit einer häufigen Messung der Blutzuckerwerte und dem großen medizinischen Nutzen aus einer Kenntnis der Blutzuckerwerte. Durch eine regelmäßige Kontrolle kann der Diabetiker erkennen, wenn sein Blutzuckerspiegel außerhalb des Normbereichs gerät, und er kann somit entsprechende Maßnahmen ergreifen, um den Blutzuckerspiegel in den Normbereich zurückzuführen. Eine häufige Überschreitung des Blutzuckerspiegels hat in vielen Fällen Erblindungen zur Folge und macht Amputationen von Extremitäten notwendig. Die Zahl von Erblindungen und Amputationen konnte in den letzten Jahren durch eine stärkere Kontrolle der Blutzuckerwerte mit Hilfe von Schnelltesten bereits signifikant verringert werden. Kurzzeitig noch wesentlich verhängnisvoller als ein überhöhter Blutzuckerspiegel sind jedoch zu niedrige Blutzuckerwerte, bei denen der Diabetiker in einen sogenannten Hypoglykämischen Schock geraten kann, in dem er bewußtlos wird und stirbt, sofern ihm keine Hilfe von Dritten zuteil wird.

20 25 30 35 40 45 Ohne näher auf den medizinischen Wert weiterer diagnostischer Schnellteste einzugehen, ergibt sich aus dem Gesagten direkt, daß ein großes Bedürfnis an einer weiten Verbreitung von diagnostischen Schnelltesten und insbesondere Blutzuckerschnelltesten besteht. Auf dem Markt sind bereits eine Reihe von Testsystemen erhältlich, die mit geringen Mengen an Kapillarblut auskommen und verlässliche Blutzuckermeßwerte liefern. Einer weiten Verbreitung solcher Systeme stehen weniger die mit der Testung verbundenen Kosten entgegen sondern die nach wie vor notwendige Entnahme von Blut bzw. Körperflüssigkeit für die Testung. In den letzten Jahren hat es daher vielfältige Bestrebungen gegeben, eine

Blutentnahme gänzlich zu vermeiden oder aber die Blutentnahme so schmerzfrei und angenehm wie möglich zu gestalten. Ein Blutentnahmegerät, das bereits eine weitestgehend schmerzfreie und einfach handhabbare Blutentnahme ermöglicht, ist beispielsweise in dem US Patent RE 35,803 beschrieben. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl anderer Blutentnahmegeräte am Markt, die ebenfalls auf dem Prinzip basieren, daß mit einer scharfen Lanzette eine relativ kleine Wunde erzeugt wird, aus der Blut austritt. Weiterhin sind im Stand der Technik Vorrichtungen zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit bekannt, bei denen eine dünne Kanüle in die Dermis eingestochen wird und durch Anwendung von Druck auf den die Einstichstelle umgebenden Bereich interstitielle Flüssigkeit durch die Kanüle ausgepreßt wird. Beiden Prinzipien zur Entnahme von Körperflüssigkeit ist gemeinsam, daß eine Lanzette oder Kanüle zurückbleibt, die mit der Körperflüssigkeit in Kontakt stand und somit kontaminiert ist. Da es sich hier um äußerst spitze Gegenstände handelt, ist ein Infektionsrisiko durch unbeabsichtigtes Stechen relativ hoch.

15 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein schmerzarmes System zur Entnahme kleiner Körperflüssigkeitsmengen zur Verfügung zu stellen, das ohne eine Nadel, eine Kanüle oder einen anderen spitzen Gegenstand auskommt, der mit der Körperflüssigkeit in direkten Kontakt kommt.

20 Gelöst wird das genannte Problem durch ein System zur transdermalen Gewinnung von Körperflüssigkeiten, das eine Vorrichtung beinhaltet, mit der mindestens ein Partikel auf eine Geschwindigkeit beschleunigt wird, die ein Eindringen des Partikels in die Haut bis in die Epidermis oder Dermis ermöglicht. Das mindestens eine Partikel sollte frei von dem zu bestimmenden Analyt sein, um eine Interferenz mit der Analyse zu vermeiden und das Partikel weiterhin von dem Körper resorbiert wird.

25 Bevorzugte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Systems betreffen Vorrichtungen, die ein Austreten der Körperflüssigkeit unterstützen sowie Mittel zur Bestimmung eines Analyten, die in das System integriert sind.

30 Die vorliegende Erfindung beruht auf der Beobachtung, daß ein Eindringen von Partikeln in ein Hautareal mit dem Austritt von Blut oder interstitieller Flüssigkeit durch die entstandene Hautöffnung verbunden sein kann. Diese Beobachtung ist keineswegs neu, was in Hinblick auf Schußwaffen direkt einleuchtet. Es ist jedoch auch direkt einleuchtend, daß eine direkte Anwendung von Schußwaffen oder dergleichen zu dem Zweck der vorliegenden Erfindung unmöglich ist, da die verwendeten Projekte viel zu groß sind, zu tief in den Körper eindringen und zu große, oft lebensgefährliche Verletzungen hervorrufen. Weiterhin werden die im Bereich von Schußwaffen verwendeten Projekte nicht vom Körper resorbiert, was sie für den erfindungsgemäßen Zweck ungeeignet macht.

35 Im Stand der Technik sind Vorrichtungen zur transdermalen Applikation von Medikamenten bekannt, bei denen Partikel in eine Hautoberfläche eingeschossen werden. Ein solches Projektil ist beispielsweise aus der US 4,326,524 bekannt, welches jedoch aufgrund seiner Größe im Bereich mehrerer Millimeter Durchmesser ungeeignet für eine schmerzarme Entnahme von Körperflüssigkeiten ist. In einer Reihe von Dokumenten (zum Beispiel US 5,630,796 und WO 99/04838) wird beschrieben, kleine Medikamentenpartikel durch Einschuß in den Körper subkutan zu applizieren. Diese Dokumente geben keinen Hinweis darauf, daß ein Einschuß von Partikeln auch geeignet sein könnte, Körperflüssigkeiten zu

gewinnen. Weiterhin stellt die Zusammensetzung der verwendeten Partikeln auf den verfolgten therapeutischen Effekt ab und berücksichtigt in keiner Weise eine mögliche Interferenz mit einer analytischen Bestimmung.

5 Ein System im Sinne der vorliegenden Erfindung dient zur Gewinnung kleiner Mengen von Körperflüssigkeiten. Die Mengen an Körperflüssigkeit, die gewonnen werden, liegen typischerweise im Bereich von etwa 0.1 – 2 µl. Unter Körperflüssigkeiten im Sinne der Erfindung sollen insbesondere Blut und interstitielle Flüssigkeit (ISF) verstanden werden. Blut kann durch Verletzung des Kapillarnetzwerkes in der Grenzschicht zwischen Dermis und Epidermis bzw. in der Dermis gewonnen werden. Die Eindringtiefe hierfür liegt, abhängig von der jeweiligen Person, etwa in 500 µm Tiefe. Für eine Entnahme von ISF ist es günstig, die Partikel bis in die Grenzschicht zwischen Epidermis und Dermis bzw. etwas tiefer eindringen zu lassen. Mit Eindringtiefe wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Distanz zwischen Hautoberfläche und Schwerpunkt des jeweiligen Partikels verstanden. Bevorzugte Entnahmestelle für Kapillarblut sind die Fingerspitzen, da die hier hergestellten Hautöffnungen sich nicht direkt wieder verschließen, so daß ausreichend Blut nach außen dringen kann. Schmerzärmer ist hingegen eine Entnahme von Blut aus der so genannten Plattenhaut, wie sie beispielsweise am Unterarm vorliegt. Hier werden in der Regel jedoch zusätzliche Maßnahmen erforderlich sein, einen in der Hautoberfläche erzeugten Kanal offen zu halten, um genügend Blut austreten zu lassen. Zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit müssen hingegen keine Kapillaren verletzt werden. Bei interstitieller Flüssigkeit handelt es sich nach heutigen Erkenntnissen um ein Ultrafiltrat des Kapillarblutes, in dem Blutzucker mit den gleichen Verfahren nachgewiesen werden kann wie in Kapillarblut.

10 25 Ein System gemäß der vorliegenden Erfindung beinhaltet eine Vorrichtung zur transdermalen Applikation von Partikeln. Hierzu müssen die Partikel auf eine Geschwindigkeit beschleunigt werden, die ausreicht, sie bis in die Epidermis oder Dermis eindringen zu lassen. Geeignete Beschleunigungsvorrichtungen können auf unterschiedlichen Prinzipien basieren. Es ist beispielsweise möglich, die Partikel lösbar an einem Träger anzubringen, der beschleunigt wird und der innerhalb der Beschleunigungsvorrichtung verbleibt, während sich die Partikel ablösen und in den Körper eindringen. Eine Vorrichtung zu diesem Zweck, die auf einem elektromagnetischen Prinzip basiert, ist in der WO 99/04838 beschrieben, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Eine weitere Möglichkeit, die Partikel auf die notwendigen Geschwindigkeiten zu beschleunigen besteht darin, sie auf einer Membran aufzubringen, die durch einen Druckstoß beschleunigt wird. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise in US 5,204,253 und US 5,630,796 beschrieben. Betreffend die Verfahren zur Beschleunigung von Partikeln wird auf die vorstehend genannten Dokumente vollinhaltlich Bezug genommen. Eine Vorrichtung zur transdermalen Applikation von Partikeln kann prinzipiell entsprechend der in US 5,630,796 dargestellten Vorrichtung ausgeführt werden, bei der ein Rohr vorgesehen ist, das mit seinem offenen Ende auf eine Hautpartie aufgesetzt wird und das zur Herstellung eines definierten Abstandes zwischen einem Reservoir für die Partikel und der Hautoberfläche sorgt. Entsprechend den vorstehend genannten Dokumenten können die Partikel gemäß der vorliegenden Erfindung ebenfalls in einem Reservoir angeordnet sein, das die Partikel kontaminationsfrei umgibt und das sich bei Betätigung der Beschleunigungsvorrichtung öffnet.

15 20 25 30 35 40 45

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, die Partikel im wesentlichen senkrecht zur Hautoberfläche zu beschleunigen und eindringen zu lassen. Grundsätzlich ist es jedoch auch möglich, die Partikel unter einem Winkel zur Hautoberfläche zu applizieren.

5 Die Partikel, die transdermal appliziert werden, sollten im wesentlichen frei von Bestandteilen sein, die mit einer nachfolgenden Analyse interferieren. Insbesondere sollten die Partikel frei von dem bzw. den Analyten sein, die bestimmt werden. Andererseits können Beimengungen des Analyten toleriert werden, sofern ihre Konzentration so gering ist, daß 10 eine nachfolgende Analyse nicht wesentlich verfälscht wird. In diesem Zusammenhang ist es günstig, daß eine Auflösung der Partikel, die zu einer Kontamination führen könnten, in der Regel langsamer abläuft als ein Austritt von Körperflüssigkeit. Somit können unter Umständen Anteile des Analyten in den Partikeln toleriert werden. Ein weiteres Kriterium 15 für die Partikel besteht darin, daß sie im wesentlichen vollständig von dem Körper resorbiert werden sollten. Als geeignet haben sich Gelatine, Zucker, Proteine, Eis sowie Gemische der genannten Stoffe erwiesen. Für einen Nachweis von Blutzucker (Glucose) können für die Partikel Zucker, wie z.B. Saccharose, Fructose und Mannose eingesetzt werden. Um eine im wesentlichen schmerzarme Gewinnung von Körperflüssigkeit zu ermöglichen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Partikel zu verwenden, deren Durchmesser kleiner als 20 700 µm ist. Die Partikel können beispielsweise die Form von Kugeln, Ellipsoiden oder Scheiben haben.

Wie bereits eingangs erwähnt, eignet sich das System gemäß der folgenden Erfindung insbesondere zur Gewinnung von Kapillarblut und interstitieller Flüssigkeit. Es hat sich herausgestellt, daß für diese beiden Typen von Körperflüssigkeiten unterschiedliche Parameter bezüglich Partikelgröße und Geschwindigkeit vorteilhaft sind.

Für eine Gewinnung von Kapillarblut ist es günstig, Partikel mit einem Durchmesser im Bereich zwischen 100 und 500 µm zu verwenden, da in diesem Größenbereich eine ausreichende Wahrscheinlichkeit besteht, schon durch ein oder wenige Partikel eine Kapillare zu treffen. Die Eindringtiefe der Partikel in die Haut sollte zur Gewinnung von Kapillarblut im Bereich zwischen 0,5 und 1,3 mm liegen. Es hat sich gezeigt, daß eine solche Eindringtiefe mit einer Partikelgeschwindigkeit im Bereich von 500 bis 1500 m/sec für Partikel 30 zwischen 100 und 500 µm Durchmesser und einer Dichte von etwa 1 g/cm³ erreicht werden kann.

Für die Gewinnung von interstitieller Flüssigkeit ist es hingegen günstig, eine Vielzahl von kleineren Partikeln zu verwenden, die etwa 50 bis 500 µm tief eindringen. Es hat sich als günstig herausgestellt, Partikel mit einem Durchmesser im Bereich von 20 bis 100 µm zu verwenden, die auf eine Geschwindigkeit im Bereich von 500 – 1500 m/sec beschleunigt 40 werden. Um mit Partikeln dieser Größe eine ausreichende Menge an interstitieller Flüssigkeit fördern zu können, ist es bevorzugt 100 – 10 000 Partikel simultan zu verwenden.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Systems ist es, daß die durch die Partikel gebildeten 45 Hautöffnungen von den Partikeln selbst offen gehalten werden, wenn die Partikel in geeigneter Tiefe steckenbleiben. Würde lediglich eine Hautöffnung – auf welchem Wege auch immer – gebildet werden so schließt sich die Öffnung im Bereich der Plattenhaut von selbst, was eine Gewinnung von Körperflüssigkeit behindert.

Ein erfindungsgemäßes System kann in der vorstehend beschriebenen Form verwendet werden, um Körperflüssigkeit auf die Körperoberfläche zu fördern, von wo sie auf ein Testelement oder dergleichen appliziert wird, um einen analytischen Test durchzuführen.

5 Dies entspricht der Verwendung heute marktüblicher Blutentnahmeverrichtungen, bei denen durch eine Lanzette eine Wunde erzeugt und ausgetretenes Blut von Patienten auf einen Teststreifen appliziert wird. Ein erfindungsgemäßes System kann jedoch auch mit Mitteln ausgestattet werden, die geförderte Körperflüssigkeit aufnehmen, wie beispielsweise Kapillaren oder kapillaraktive (saugfähige) Materialien. Vorzugsweise sind diese

10 Mittel zur Aufnahme von Körperflüssigkeit direkt mit einem Testelement zur Durchführung eines analytischen Testes verbunden, so daß die aufgenommene Körperflüssigkeit dem Testelement zugeführt wird. Die Zuführung von interstitieller Flüssigkeit mit einer Kapillare zu einer Testmembran ist beispielsweise in der US 5,820,570 beschrieben. In der US 4,637,403 ist eine entsprechende Anordnung für die Zuführung von Blut über eine

15 Kapillare zu einer Testmembran beschrieben.

Günstig ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch eine automatisierte Heranführung eines Testelementes an die Austrittsstelle der Körperflüssigkeit. Hierdurch kann eine Kapillare vermieden werden, die ein zusätzliches Wegwerfteil ist und die auch fertigungstechnisch ungünstig ist. Vorteilhaft besitzt das Testelement einen Bereich, mit dem es an die auf der Körperoberfläche befindliche Körperflüssigkeit herangeführt werden kann, der kein Reagenz oder eine Testchemie enthält. Hierdurch kann vermieden werden, daß chemische Substanzen in die Körperöffnung hineingelangen. Insbesondere die in vielen Testen verwendete Glucoseoxidase kann zu Irritationen führen.

25 Weiterhin kann ein erfindungsgemäßes System auch Mittel zur Bestimmung eines Analyten beinhalten. Ein solches Mittel kann beispielsweise ein Testelement sein, das eine Farbveränderung erfährt, wenn es mit dem Analyten befeuchtet wird. Eine solche Farbveränderung kann dann visuell oder colorimetrisch mit einem Photometer ausgewertet werden, um eine quantitative Bestimmung des Analyten zu ermöglichen. Da derartige Testelemente und Photometer zu ihrer Auswertung dem Stand der Technik hinlänglich bekannt sind, wird hierauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Weiterhin kann die Bestimmung eines Analyten mit Hilfe einer Meßzelle, wie einer elektrochemischen Meßzelle, erfolgen. Für eine Glucosebestimmung sind beispielsweise Meßzellen gebräuchlich, bei denen auf einer Elektrode Glucoseoxidase aufgebracht wird und als Gegenelektrode eine unbeschichtete Metallelektrode verwendet wird. Die gemessene Potentialänderung beruht der Bildung von Wasserstoffperoxid an der mit Glucoseoxidase beschichteten Elektrode. Im Stand der Technik sind auch elektrochemische Testelemente bekannt, wie sie beispielsweise in der EP-B-0505475 beschrieben sind, bei denen der sogenannte Kottrellstrom gemessen wird. Diese Beschreibung von Vorrichtungen zur Bestimmung von Analyten ist lediglich beispielhafter Natur. Selbstverständlich sind dem Fachmann eine Vielzahl weiterer Vorrichtungen zur Analytbestimmung bekannt, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung Anwendung finden können.

35

40

45

Die Integration von Mitteln zur Bestimmung eines Analyten in ein erfindungsgemäßes System kann beispielsweise erfolgen, indem das Mittel zur Analytbestimmung an das Mittel zur Aufnahme von Körperflüssigkeit gekoppelt wird, so daß wenn das Mittel zur Aufnahme von Körperflüssigkeit an die ausgetretene Körperflüssigkeit herangebracht

wird, eine direkte Versorgung des Mittels zur Analyse mit Analyt erfolgt. Weiterhin kann das Mittel zur Analytbestimmung auch so in das erfindungsgemäße System integriert sein, daß es sich entweder so nah an der Austrittsstelle von Körperflüssigkeit befindet, daß es direkt mit Körperflüssigkeit versorgt wird oder aber das Mittel zur Analyse kann an die 5 Körperflüssigkeit herangebracht werden, beispielsweise durch eine bewegliche Anordnung des Mittels zur Analytbestimmung in dem System.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es weiterhin vorteilhaft, Mittel zur Unterstützung eines Austrittes von Körperflüssigkeit vorzusehen. In der US 5,820,570 ist in Figur 2 10 eine Anordnung beschrieben, bei der der untere Rand eines Gehäuses, der sich in einem lateralen Abstand zur Entnahmestelle von Körperflüssigkeit befindet, auf die Körperoberfläche gedrückt wird, und auf diese Weise Körperflüssigkeit aus dem Gewebe herausgepreßt wird. In der WO 97/42886 wird weiterhin ein Verfahren zur Entnahme von Körperflüssigkeiten beschrieben, bei dem das Gehäuse eines Blutentnahmegerätes wiederholt so 15 gegen die Körperoberfläche gedrückt wird, daß ein Ring von Gewebe niedergepreßt wird, um so Körperflüssigkeit aus der Austrittsstelle herauszupressen. In der US 3,626,929 ist weiterhin ein Verfahren und eine Vorrichtung beschrieben, bei dem an der Fingerkuppe eine Wunde erzeugt wird und der proximale Teil des Fingers periodisch gepreßt wird, um einen Blutaustritt zu fördern. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sollen Mittel zur 20 Unterstützung eines Austrittes von Körperflüssigkeit Vorrichtungen umfassen, die einen Druck auf ein Hautareal ausüben, das dem Hautareal in das das mindestens eine Partikel eingedrungen ist, benachbart ist. Weiterhin sollen Mittel umfaßt sein, die eine Ultraschallvorrichtung beinhalten, wie beispielsweise in der WO 94/08655 und der US 5,458,140 25 beschrieben. Schließlich sollen auch Mittel umfaßt sein, die zur Unterstützung des Austrittes eine Vorrichtung zum Anlegen eines Unterdruckes an das Hautareal besitzen, in das das mindestens eine Partikel eingedrungen ist.

Die vorliegende Erfindung wird anhand einiger Figuren näher erläutert.

- 30 Figur 1: Eindringen eines Partikels in ein Hautareal und Austritt von Blut
- Figur 2: Elektromagnetisches System zur Beschleunigung von Partikeln
- Figur 3: Lösbare Befestigung von Partikeln
- 35 Figur 4: Verpackung für Partikel
- Figur 5: In Figur 4 dargestellte Verpackung im Querschnitt
- 40 Figur 6: Elektromagnetisches System zur Beschleunigung eines einzelnen oder weniger Partikel

Figur 1 zeigt in den Darstellungen A bis C das Eindringen eines Partikels und das Austritten von Blut. In Figur 1 A ist die Zubewegung des Partikels (10) auf die Körperoberfläche dargestellt. Aus der Figur sind ebenfalls die Hautschichten Epidermis und Dermis erkennbar. In der Dermis sind blutführende Kapillarschlingen (20) vorhanden. 45

5 Darstellung B zeigt einen Zustand, in dem das Partikel die Epidermis durchdrungen hat und in der Dermis steckt. Beim Eintritt in die Dermis wurden die dargestellten Kapillarschlingen teilweise beschädigt, so daß Blut aus ihnen austreten kann. In Figur 1 C ist erkennbar, wie Blut aus den Kapillarschlingen durch die von dem Partikel verursachte Öffnung aus der Haut austritt und sich an der Körperoberfläche ein Blutstropfen (30) bildet.

In den Figuren 2 bis 6 sind Systeme zur Beschleunigung von Partikeln gezeigt, die der internationalen Anmeldung WO 99/04838 entnommen sind.

10 Figur 2 zeigt ein elektromagnetisch arbeitendes System zur Beschleunigung der Partikel (10). Ein dünnes Metallband (101) ist so angeordnet, daß sich Bereiche des Bandes ergeben, die gegenüberliegen. Wird auf das Metallband an seinen Enden ein Strompuls gegeben, so stoßen sich die gegenüberliegenden Teile des Metallbandes aufgrund der erzeugten elektromagnetischen Felder ab. Der untere Teil des Metallbandes steht in Kontakt zu einem Wiederlager (102), so daß er nicht nach unten ausweichen kann. Dementsprechend wird der obere Teil des Metallbandes durch die elektromagnetische Abstoßung nach oben geschleudert, wie dies in Figur 2 B gezeigt ist. Die Partikel (10) befinden sich in einem Reservoir, das durch eine Kunststoffhaut (103) verschlossen ist. Die Kunststoffhaut besitzt eine Sollbruchstelle (104), die aufreißt, wenn der obere Teil des Metallbandes weggeschleudert wird. Hierdurch werden die Partikel (10) freigesetzt und fliegen mit einer Geschwindigkeit, die wesentlich durch die Geschwindigkeit des Metallbandes bestimmt wird, auf eine Körperoberfläche zu, um dort in die Haut einzudringen.

15 25 In Figur 3 ist eine alternative Befestigung der Partikel dargestellt. Diese besteht darin, daß die Partikel lösbar mit einer Oberfläche (110) verbunden sind. Die Oberfläche (110) kann ein beidseitig klebendes Band sein, das seinerseits auf einer Platte (111) befestigt ist. Die Platte (111) kann in Richtung der Partikel beschleunigt werden, und beim Abbremsen der Platte lösen sich die Partikel von der Oberfläche (110) infolge ihrer Massenträgheit und fliegen auf die Hautoberfläche zu. Die Beschleunigung der Platte (111) kann beispielsweise mechanisch durch eine auf der den Partikeln gegenüberliegende Seite angeordnete Feder, durch einen Druckstoß oder aber mit dem in Figur 2 dargestellten elektromagnetischen Prinzip erfolgen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine Platte zu verwenden, die in dem in Figur 3 A dargestellten Bereich eine Mulde aufweist und der übrige Bereich der Platte planar ist. Beim Verbiegen der Platte an zwei gegenüberliegenden Enden in Richtung der Vertiefung, wölbt sich die Vertiefung infolge mechanischer Spannung plötzlich vor, wie in Figur 3 dargestellt, und beschleunigt die Partikel.

30 35 Figur 4 zeigt eine weitere Möglichkeit eines Reservoirs für Partikel, wie es beispielsweise im Zusammenhang mit der in Figur 2 dargestellten Vorrichtung verwendet werden kann. Die Partikel befinden sich in einem Kunststoffbehältnis, das an seinen Enden zugefalten ist und in der Mitte eine Sollbruchstelle (104) aufweist. Beim Beschleunigen und nachfolgendem Abbremsen der Trägerplatte (101) reißt das Reservoir (103) längs der Sollbruchstelle (104) auf und entläßt die Partikel. Dies ist in der Figur 5 weitergehend dargestellt.

40 45 Figur 6 zeigt ein auswechselbares Modul mit einem Reservoir für Partikel. Die Anordnung basiert auf dem elektromagnetischen Antriebsprinzip, wie es bereits in Zusammenhang mit Figur 2 beschrieben wurde. Die Partikel (10) befinden sich in der Vertiefung (101a) eines elektrisch leitfähigen Bandes (101), das im dargestellten Beispiel M-förmig angeordnet ist.

Wird an die Kontakte (105) ein Stromimpuls angelegt, so stoßen sich die gegenüberliegenden Arme des elektrisch leitfähigen Bandes ab, und die äußeren Bereiche werden gegen die Wandungen (106) des Gehäuses (108) gedrückt. Durch die Auseinanderbewegung der Arme wird der U-förmige Teil des Bandes, in dem sich das Partikel (10) befindet, gestreckt

5 und das Partikel (10) wird nach oben aus dem Gehäuse herausgeschleudert. Das in Figur 6 dargestellte Modul besitzt ferner eine Siegelfolie (109), mit der der Raum, in dem sich die Partikel befinden, gegenüber dem Außenraum abgeschlossen wird. Hierdurch kann eine Sterilität der in den Körper eindringenden Partikel gewährleistet werden. Vor Benutzung des dargestellten Moduls, zur Einbringung der Partikel in den Körper, wird die Siegelfolie

10 (109) abgezogen.

Zusammenfassung

5 System zur transdermalen Gewinnung von Körperflüssigkeit zur Bestimmung mindestens eines Analyten, beinhaltend eine Vorrichtung zur transdermalen Applikation von mindestens einem Partikel, mit einer Beschleunigungsvorrichtung, die das mindestens eine Partikel auf eine Geschwindigkeit beschleunigt, die ein eindringen des Partikels in ein Hautareal bis in die Epidermis oder Dermis ermöglicht, sowie einem Auslösemechanismus zum Auslösen der Beschleunigungsvorrichtung und ein Reservoir für das mindestens eine Partikel.

10 Die in dem System verwendeten Partikel sind vorzugsweise so beschaffen, daß sie vom Körper resorbiert werden.

Patentansprüche

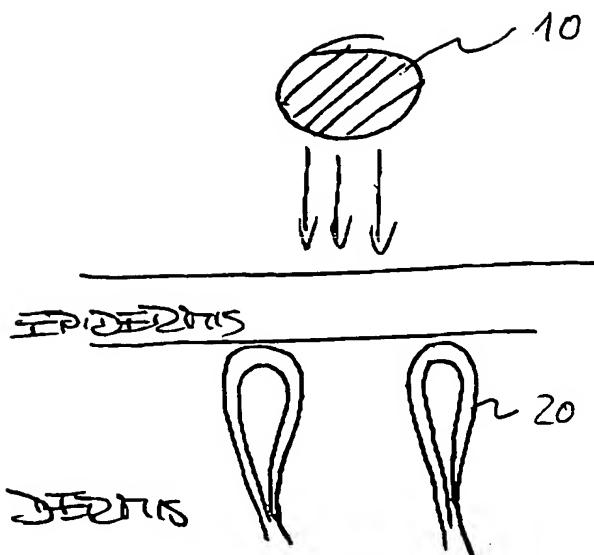
1. System zur transdermalen Gewinnung von Körperflüssigkeit zur Bestimmung mindestens eines Analyten, beinhaltend
 - eine Vorrichtung zur transdermalen Applikation von mindestens einem Partikel, mit einer Beschleunigungsvorrichtung, die das mindestens eine Partikel auf eine Geschwindigkeit beschleunigt, die ein Eindringen des Partikels in ein Hautareal bis in die Epidermis oder Dermis ermöglicht, sowie einem Auslösemechanismus zum Auslösen der Beschleunigungsvorrichtung,
 - ein Reservoir für das mindestens eine Partikel.
- 15 2. System gemäß Anspruch 1, bei dem das mindestens eine Partikel im wesentlichen frei von dem mindestens einen zu bestimmenden Analyten ist.
3. System gemäß Anspruch 1, bei dem das mindestens eine Partikel so beschaffen ist, daß es im wesentlichen vollständig resorbiert wird.
- 20 4. System gemäß Anspruch 1, bei dem das mindestens eine Partikel im wesentlichen aus Gelatine besteht.
5. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Körperflüssigkeit Blut ist, der Durchmesser des mindestens einen Partikels zwischen 100 und 500 µm liegt und die Beschleunigungsvorrichtung das mindestens eine Partikel auf eine Geschwindigkeit im Bereich von 500 bis 1500 m/s beschleunigt.
- 25 6. System gemäß Anspruch 5, bei dem zwischen 1 und 10 Partikel simultan beschleunigt werden.

7. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Körperflüssigkeit interstitielle Flüssigkeit ist und eine Vielzahl von Partikeln mit einem Durchmesser im Bereich von 20 bis 100 µm simultan auf eine Geschwindigkeit im Bereich von 500 bis 1500 m/s beschleunigt werden.
5
8. System gemäß Anspruch 7, bei dem die Vielzahl 100 bis 10.000 Partikel umfaßt.
9. System gemäß Anspruch 1, das Mittel zur Aufnahme von Körperflüssigkeit beinhaltet.
10
10. System gemäß Anspruch 9, bei dem das Mittel zur Aufnahme von Körperflüssigkeit eine Kapillare oder ein kapillaraktives Material ist.
11. System gemäß Anspruch 1 oder 9, das Mittel zur Bestimmung eines Analyten beinhaltet.
15
12. System gemäß Anspruch 1, 9 oder 11, das Mittel zur Unterstützung eines Austrittes von Körperflüssigkeit aus dem Hautareal besitzt.
20
13. System gemäß Anspruch 12, bei dem das Mittel zur Unterstützung des Austrittes eine Ultraschallvorrichtung ist.
14. System gemäß Anspruch 12, bei dem das Mittel zur Unterstützung des Austrittes eine Vorrichtung zum Anlegen eines Unterdruckes an das Hautareal ist.
25
15. System gemäß Anspruch 12, bei dem das Mittel zur Unterstützung des Austrittes eine Vorrichtung zum Ausüben eines Druckes auf ein zweites Hautareal, das dem Hautareal, in das das mindestens eine Partikel eingedrungen ist, benachbart ist.

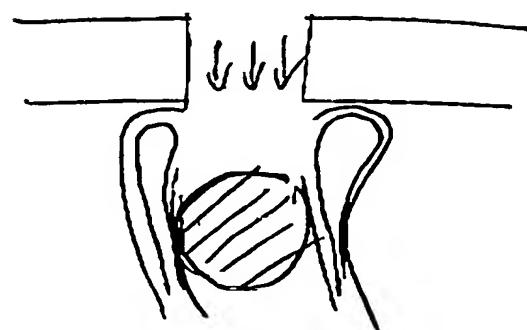
Fig 1

1/4

A



B



C

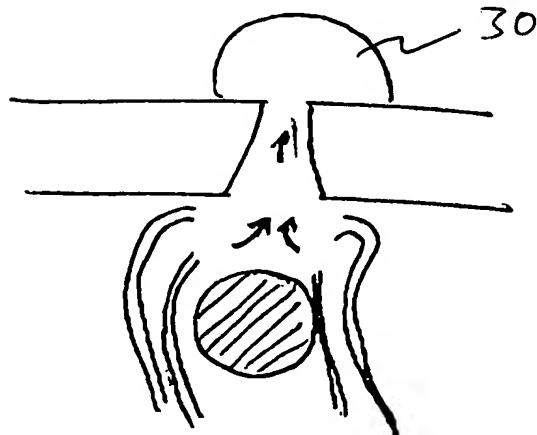


Fig 2

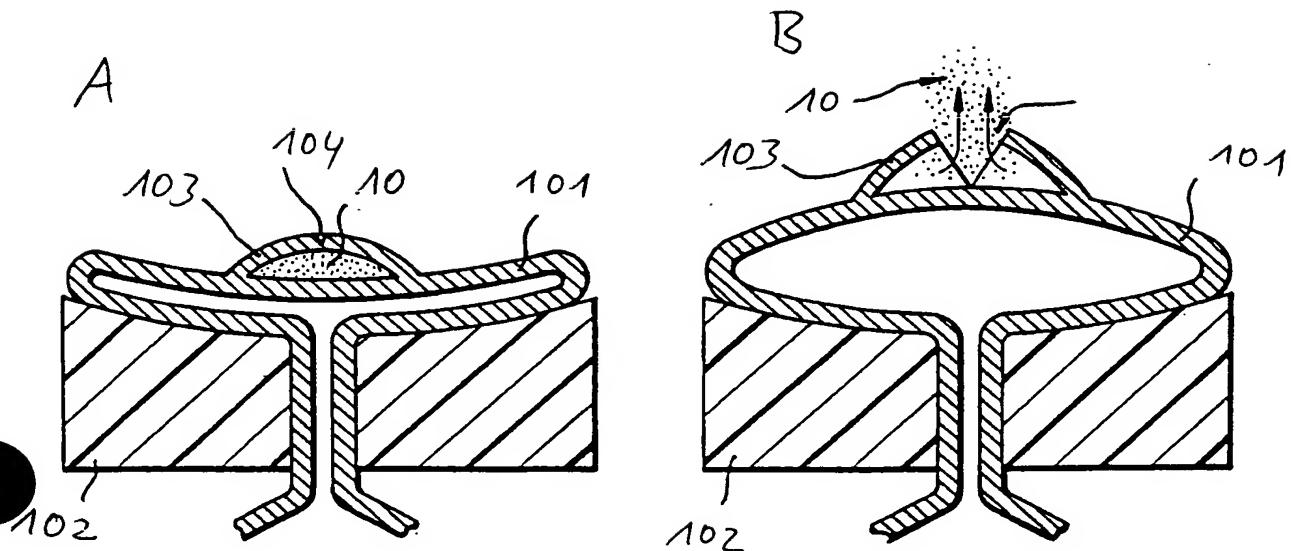


Fig 3

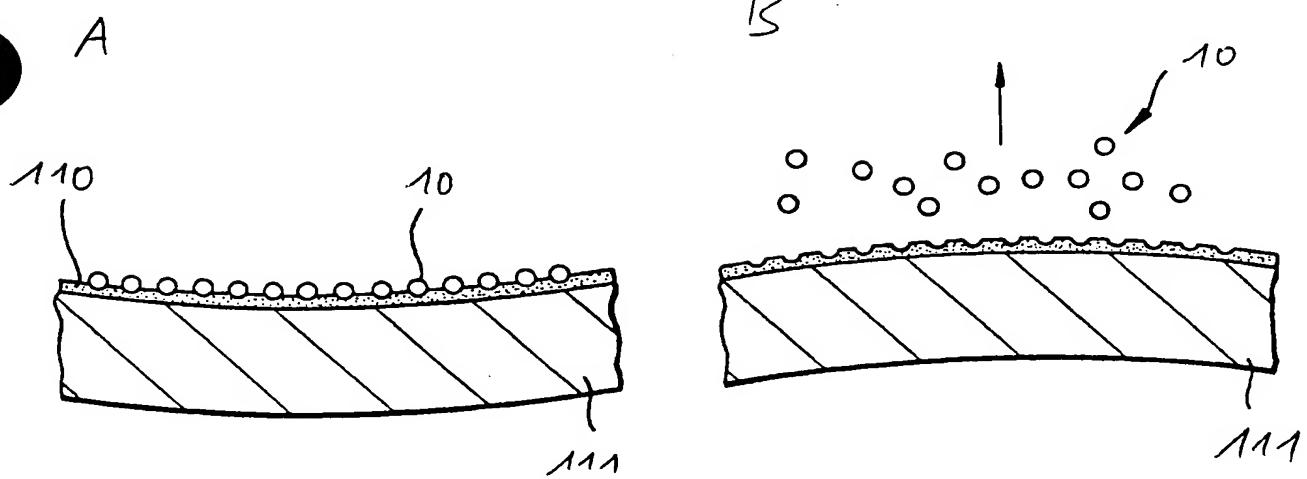


Fig 4

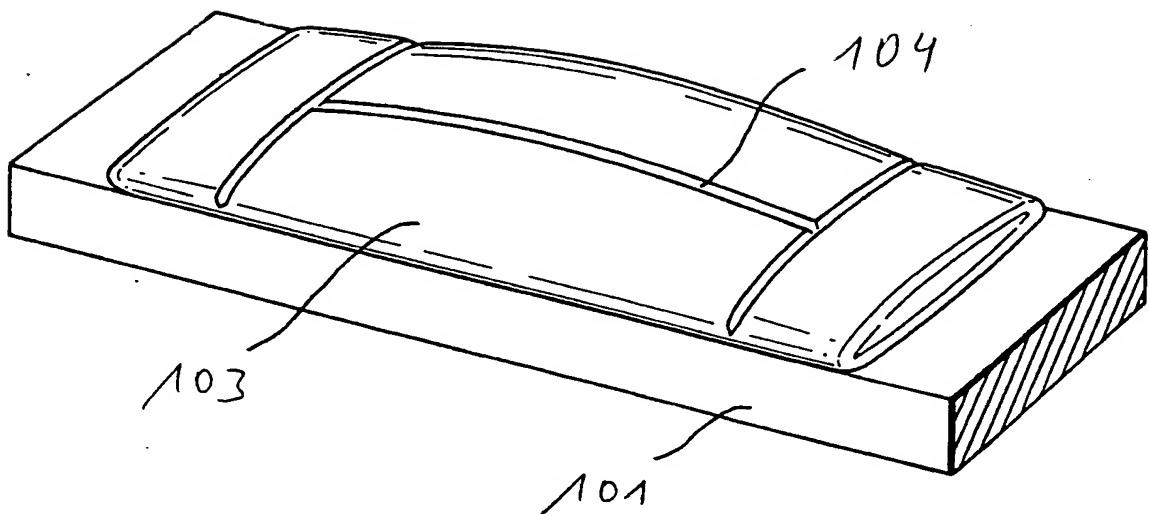


Fig 5

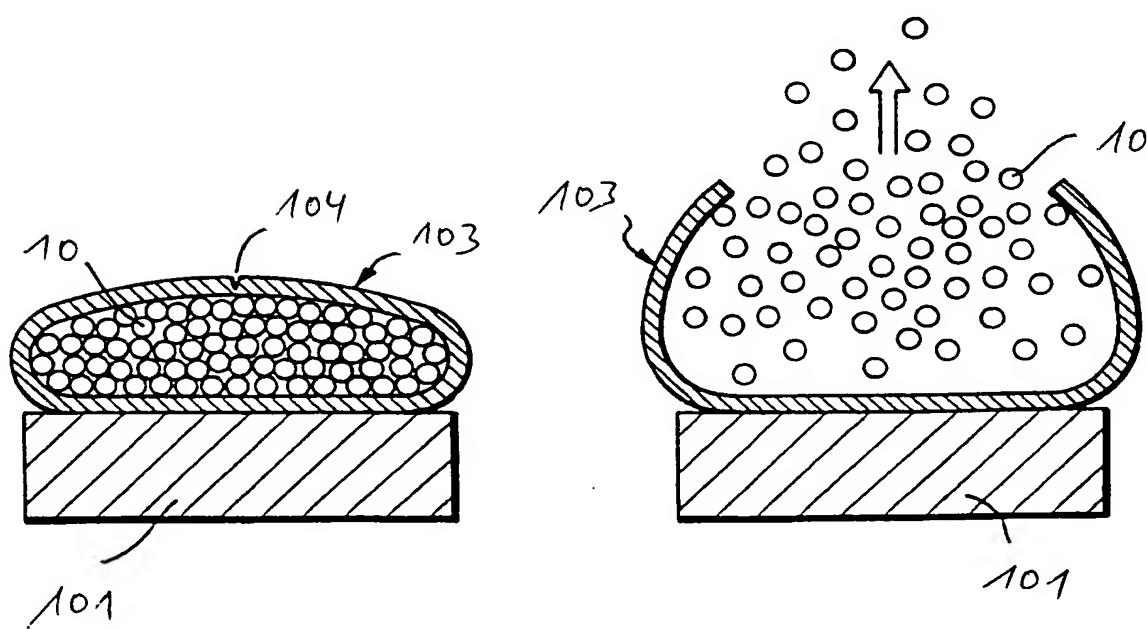


Fig 6

4/4

